

СОДЕРЖАНИЕ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУНИТЕТА SPD-1 И SPD-L1 В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

Д.О. Уткин

хирург-онкогинеколог,

Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы (пос. Истра)

E-mail: utkindo@yandex.ru

Е.А. Короткова

к.б.н., ст. науч. сотрудник,

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва)

Н.А. Петрикова

врач-патологоанатом,

ГБУ «Рязанский областной клинический онкологический диспансер» (г. Рязань)

В.Д. Ермилова

к.м.н., вед. науч. сотрудник, отдел патологической анатомии опухолей человека,

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва)

М.М. Хуламханова

онколог,

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва)

Д.Н. Кушлинский

к.м.н., ст. науч. сотрудник, онкогинеколог,

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба –

филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии (г. Обнинск)

Н.Ю. Соколов

к.м.н.,

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва)

К.И. Жордания

д.м.н., профессор, вед. науч. сотрудник, отделение гинекологии,

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва)

Е.С. Герштейн

д.б.н., профессор, вед. науч. сотрудник,

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва)

Актуальность. Пристальное внимание в последние годы уделяют исследованию экспрессии сигнального пути PD-1/PD-L1 в злокачественных опухолях, в том числе и раке яичников (РЯ). Низкая эффективность терапии РЯ может быть связана с различными факторами, в том числе и механизмами ускользания опухоли от иммунного ответа через систему контрольных точек иммунитета PD-1/PD-L1. Относительно недавно появились работы по исследованию растворимых форм PD-1 и его лигандов (sPD-1, sPD-L1/2) в крови онкологических больных. Эти данные начинают активно использовать в онкологической клинике при лечении меланомы, почечно-клеточного рака, немелкоклеточного рака легких.

Цель исследования – анализ содержания sPD-1 и sPD-L1 в плазме крови больных раком яичников с учетом основных клинических и морфологических характеристик заболевания.

Материал и методы. Обследовали 93 больных раком яичников (РЯ), 22 пациентки с доброкачественными новообразованиями яичников, 10 – с пограничными опухолями яичников и 35 – практически здоровых женщин группы контроля. У всех опухолей яичника выявлена впервые и подтверждена данными гистологического исследования. Концентрации sPD-L1 и sPD-1 определяли в плазме крови больных и здоровых женщин до начала специфического лечения, с помощью стандартных наборов реактивов для прямого иммуноферментного анализа Human PD-L1 Platinum ELISA и Human PD-1 ELISA kit (Affymetrix, eBioscience, США) в соответствии с инструкциями производителя. Достоверность полученных различий оценивали с применением непараметрических тестов (U-тест Манна-Уитни, критерий типа Колмогорова-Смирнова). Для всех статистических тестов значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты. Изолированные показатели sPD-1 и sPD-L1 в плазме крови не могут быть использованы в качестве диагностических маркеров РЯ. Показатели sPD-1 и sPD-L1 тесно связаны с основными клиническими и морфологическими характеристиками РЯ: повышенные концентрации sPD-L1 в плазме крови больных РЯ статистически значимо отражают стадию заболевания, связаны с критериями Т и М, наличием метастазов в большом сальнике и опухолевых клеток в смывах из брюшной полости. При этом степень дифференцировки и гистологический вариант строения опухоли не связаны с концентрациями sPD-1 и sPD-L1 в плазме крови больных РЯ. В отличие от sPD-1, концентрации sPD-L1 связаны прямой корреляционной зависимостью с уровнями опухолевых маркеров CA-125 и HE-4 в плазме крови больных РЯ.

Выводы. Представленные данные свидетельствуют о тесной связи уровней sPD-1 и sPD-L1 в плазме крови больных РЯ с неблагоприятными клиническими и морфологическими факторами заболевания. Дальнейшее изучение растворимых форм sPD-1 и sPD-L1 сигнального пути PD-1/PD-L1 у больных РЯ позволит выявить их потенциальную роль как биомаркеров в оценке прогноза заболевания.

Ключевые слова: рак яичников, биомаркеры, sPD-1, sPD-L1, плазма крови.

Для цитирования: Уткин Д.О., Короткова Е.А., Петрикова Н.А., Ермилова В.Д., Хуламханова М.М., Кушлинский Д.Н., Соколов Н.Ю., Жорданиа К.И., Герштейн Е.С. Содержание контрольных точек иммунитета sPD-1 и sPD-L1 в плазме крови больных раком яичников. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2020;23(5):30–36. <https://doi.org/10.29296/25877313-2020-05-05>

Рак яичников (РЯ) занимает 7-е место по заболеваемости и 8-е – по смертности среди женщин в мире. Показатели заболеваемости наиболее высоки в экономически развитых странах. Ежегодно в мире регистрируется примерно 230 тыс. новых случаев РЯ и приблизительно 150 тыс. смертей [1]. Несмотря на прогресс в развитии методов диагностики, примерно 75% случаев РЯ выявляют на поздних стадиях, при которых наблюдается распространение опухоли по брюшине.

Кроме того, после проведенного хирургического лечения и химиотерапии у пациенток может быть достигнута полная ремиссия, однако возможность возникновения рецидива в первые 3 года наблюдения достигает по данным разных авторов от 30 до 80% [2]. Несмотря на достаточно агрессивную хирургическую стратегию и различные схемы лекарственной терапии, невозможно существенно повлиять на увеличение безрецидивного периода и показатели общей выживаемости [2]. Рецидив болезни ассоциирован с развитием резистентности к химиопрепаратам [3].

В настоящее время пристальное внимание исследователи уделяют разработке новых биологических маркеров для диагностики и прогнозирования возможного ответа на лечение с целью увеличения частоты своевременного выявления заболевания, а также улучшения показателей продолжительности ответа на химиотерапию.

В последние годы значительный интерес представляет возможность иммунотерапевтического воздействия на РЯ, в том числе использование препаратов-ингибиторов контрольных точек иммунитета – PD-1/PD-L [4–6]. Основную роль в данном сигнальном пути играет белок программируемой клеточной гибели PD-1 (от англ. *Programmed cell death protein*) и два его лиганда – PD-L1 и PD-L2. PD-1 представляет собой мембранный рецептор 1-го типа, принадлежащий к семейству CD28/CTLA-4 регуляторов Т-клеток и

экспрессирующийся на их поверхности. PD-L1 (CD274), или гомолог В7 1-го типа (В7-Н1), в норме экспрессируется на антигенпрезентирующих дендритных и клетках макрофагально-моноцитарного ряда.

Изучение экспрессии PD-1/PD-L1 в различных типах злокачественных опухолей широко представлено в литературе [7]. Метаанализ, опубликованный в 2012 г. W.T. Hwang et al., объединил 10 клинических исследований, включающих 1815 больных РЯ [8]. Авторы выявили, что внутриэпителиальные опухоль-инфильтрирующие Т-клетки могут служить надежным предиктором прогноза при РЯ [9]. Относительно недавно появились работы по исследованию растворимых форм PD-1 и его лигандов (sPD-1, sPD-L1/2) у онкологических больных. Эти данные начинают активно использовать в онкологической клинике при лечении меланомы, почечно-клеточного рака, немелкоклеточного рака легких [10]. Отмечается активное развитие этого направления [11–14]. Кроме того, результаты таких исследований отражены в подобных метааналитических работах [15, 16].

Низкая эффективность терапии РЯ может быть связана с различными факторами, в том числе и механизмами ускользания опухоли от иммунного ответа через систему контрольных точек иммунитета PD-1/PD-L1

Цель исследования – сравнительная оценка содержания sPD-1 и sPD-L1 в плазме крови практически здоровых женщин, больных раком, пограничными и доброкачественными новообразованиями яичников и их взаимосвязь с уровнем метилирования группы генов микроРНК в опухоли и прогнозом безрецидивной выживаемости у больных РЯ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследуемую когорту включили 125 больных с новообразованиями яичников в возрасте от

26 до 77 лет, проходивших обследование и лечение в отделении онкогинекологии ГБУ РО ОКОД (г. Рязань), в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва) в период с марта 2016 г. по ноябрь 2019 г. У 22 (18%) пациенток выявлены доброкачественные новообразования яичников, у 10 (8%) – пограничные опухоли яичников, у 93 (74%) – рак яичников (РЯ). В качестве контроля обследовали 35 практически здоровых женщин в возрасте от 24 до 67 лет.

У всех больных опухоль яичника выявлена впервые и подтверждена данными гистологического исследования операционного материала согласно «Международной гистологической классификации опухолей яичника» (ВОЗ, 2013) (WHO classification of tumours of female reproductive organs / Ed. by R.J. Kurman, M.L. Carangin, S.S. Herrington, R.H. Young // Tumoursoftheovary. International Agency for Researchon Cancer. Lyon, 2014. P. 8–83).

Концентрации sPD-L1 и sPD-1 определяли в плазме крови, полученной по стандартной методике с использованием ЭДТА до начала специфического лечения, с помощью стандартных наборов реактивов для прямого иммуноферментного анализа Human PD-L1 Platinum ELISA и Human PD-1 ELISA kit (Affymetrix, eBioscience, США) в соответствии с инструкциями производителя. Измерения проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе BEP 2000 Advance (Siemens Health care Diagnostics, Германия). Концентрацию маркеров выражали в пикограммах на 1 мл плазмы крови.

Статистический анализ клинико-лабораторных данных. Достоверность полученных различий оценивали с применением непараметрических тестов (*U*-тест Манна–Уитни, критерий типа Колмогорова–Смирнова). Для всех статистических тестов значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми. Для несвязанных признаков при количестве групп более двух, p рассчитывали с применением непараметрического варианта дисперсионного анализа Kruskal–Wallis ANOVA & Mediantest и Mann–Whitney *U*-test при сопоставлении двух групп. Сравнения связанных значений выполняли с применением непараметрических методов анализа Wilcoxon matched pairs test и Kendall’s concordance. Для расчета пороговых значений вычисляли 95%-ные доверительные интервалы показателей. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. При сравнении ча-

стот строили таблицы сопряженности признаков. Для расчета p использовали точный критерий Фишера (при небольших объемах групп) и непараметрический критерий χ^2 -2. Безрецидивную выживаемость больных РЯ рассчитывали по Каплану–Мэйеру. Проводили корреляционный анализ Spearman для непараметрических данных с расчетом коэффициента корреляции и уровня его значимости. Все вычисления проводили на персональном компьютере с помощью математических пакетов «STATISTICA» и SPSS.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании в плазме крови больных новообразованиями яичников чаще наблюдали более высокие концентрации sPD-1, чем в контроле. Обнаружено, что уровни sPD-1 у пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников статистически были значимо выше, чем в контроле (51,4 и 43,8 пг/мл соответственно; $p = 0,004$) и у больных пограничными опухолями яичников (39,2 пг/мл; $p = 0,03$) и не отличались от таковых у пациенток с РЯ (49,9 пг/мл, $p < 0,22$). Не выявлено статистически значимо различающихся пороговых уровней sPD-1 у обследованных групп женщин, поэтому показатель sPD-1 не может быть использован в качестве диагностического маркера. Однако высокие уровни sPD-1 ≥ 65 пг/мл (верхний 95% ДИ в контроле) могут указывать на наличие опухолевого заболевания яичников. У каждой четвертой пациентки с опухолевым новообразованием яичников обнаружены высокие (≥ 65 пг/мл) значения sPD-1, не характерные для здоровых женщин ($p = 0,03$).

Концентрации sPD-L1 в плазме крови всех обследованных групп колебались в одинаковых пределах, а медианы лиганда не отличались между группами контроля (60,9 пг/мл), больными пограничными опухолями яичников (22,3 пг/мл; $p < 0,093$) и РЯ (44,4 пг/мл; $p < 0,37$), но были статистически значимо выше, чем при доброкачественных новообразованиях яичников (22,2 пг/мл; $p < 0,004$). Не обнаружено пороговых значений sPD-L1, разделяющих обследованные группы, что не позволяет использовать данный белок в качестве диагностического маркера для РЯ.

Дисперсионный анализ не выявил статистически значимой связи изучаемых показателей в плазме крови с возрастом пациенток, репродуктивным статусом, гинекологическими заболеваниями в анамнезе.

Достоверное различие в уровне sPD-1 выявлено между группами пациенток с Ia, Ib, Ic и IV стадиями ($p < 0,006$) (таблица). Отмечена тенденция к повышению концентрации sPD-L1 в плазме крови больных РЯ при увеличении стадии опухолевого процесса по FIGO ($p = 0,15$, Kruskal–Wallis ANOVA).

Различия в медианах концентраций sPD-L1 у больных РЯ с Ic стадией (16,1 пг/мл) были ста-

стистически значимо ниже, чем с IIIc стадией (59,6 пг/мл, $p = 0,04$) и особенно в сравнении с IV стадией (82,0 пг/мл, $p = 0,005$) (таблица).

Следует отметить, что по данным литературы, увеличение уровней sPD-L1 в крови на поздних стадиях заболевания наблюдали также у больных почечно-клеточным раком [17], раком желудка [18], печени [19], немелкоклеточным раком легкого [20], некоторыми видами лимфом [12].

Таблица. Концентрации sPD-1 и sPD-L1 в плазме крови больных раком яичников с учетом основных клинико-морфологических характеристик заболевания

Показатель	N	sPD-1, пг/мл	sPD-L1, пг/мл
		Медиана; квартили	Медиана; квартили
Стадия по FIGO			
¹ Ia, Ib, Ic	23	42,9; 35,1–51,9	17,9; 7,0–53,2
² IIa, IIb, IIc	10	53,6; 49,7–60,9	20,4; 12,4–42,0
³ IIIa, IIIb	13	45,8; 40,6–68,0	36,1; 23,5–83,5
⁴ IIIc	43	50,3; 37,8–70,6	59,6; 37,9–105
⁵ IV	4	69,5; 55,2–78,8	82,0; 79,5–88,8
<i>p</i>		$p_{1vs4}=0,09; p_{1vs5}=0,006; p_{3vs5}=0,09$	$p_{1vs4}<0,0001; p_{1vs5}=0,0016; p_{2vs4}=0,0037; p_{2vs5}=0,004; p_{3vs5}=0,042$
Критерий T			
¹ T1	23	42,9; 35,1–51,9	17,9; 7,0–53,2
² T2	12	53,6; 40,7–60,9	23,7; 12,4–42,0
³ T3a,b	11	53,0; 42,1–68,0	26,2; 21,2–60,4
⁴ T3c	43	50,8; 40,1–70,8	71,2; 43,3–108
<i>p</i>		$p_{1vs4}=0,046$	$p_{1vs4}<0,0001; p_{2vs4}=0,001; p_{3vs4}=0,016$
Критерии N и M			
⁰ N0M0	82	49,7; 37,8–62,3	42,5; 17,9–83,0
¹ N0M1, N1M0, N1M1	11	55,2; 40,1–78,8	82,0; 31,7–120
² N1M0	6	40,1; 37,1–55,3	59,6; 30,6–82,0
³ N0M1, N1M1	5	69,5; 55,2–78,8	88,8; 82,0–99,4
<i>p</i>		$p_{0vs1}>0,05; p_{0vs2}>0,05; p_{0vs3}=0,052$	$p_{0vs1}=0,028; p_{0vs2}>0,05; p_{0vs3}=0,014$
Метастазы в большом сальнике			
¹ Не обнаружены	57	47,9; 35,5–56,5	23,7; 9,7–53,2
² Обнаружены	35	58,0; 42,1–72,1	44,4; 27,7–82,0
<i>p</i>		$p_{1vs2}<0,006$; Mann–Whitney test	$p_{1vs2}<0,005$; M–W test
Асцит			
¹ Не выявлен	43	50,1; 40,1–60,9	26,7; 11,9–44,4
² Выявлен	49	50,3; 35,8–65,8	71,2; 42,3–106
<i>p</i>		$p_{1vs2}>0,05$	$p_{1vs2}<0,0001$; Mann–Whitney test

Наиболее высокие уровни sPD-1 выявлены в плазме крови больных РЯ с критерием Т3 с относителем критерия Т1 ($p < 0,046$). Концентрации sPD-L1 также были статистически значимо выше при Т3с по сравнению с Т1 и Т2 (таблица).

Установлено, что медианы концентраций sPD-1 не отличались между больными РЯ с отдаленными метастазами (критерий М) и без таковых (соответственно 69,5 и 49,7 пг/мл) ($p = 0,05$). Уровни sPD-1 в плазме крови у пациенток с наличием метастазов в регионарных лимфоузлах (критерий N) были сопоставимы с таковыми показателями маркера без метастазов. В то же время уровни sPD-L1 повышались при выявлении как критерия N1 (с 43,3 до 59,6 пг/мл), так и критерия M1 (с 42,5 до 88,8 пг/мл, более чем в 2 раза, $p = 0,017$). При многофакторном анализе отмечено статистически значимое повышение sPD-L1 в плазме крови больных РЯ только при наличии отдаленных метастазов (критерий М) ($p = 0,039$). Полученные данные свидетельствуют о том, что концентрации sPD-1 и sPD-L1 в плазме крови больных РЯ отражают распространенность опухолевого процесса.

Кроме того, статистически значимо большие концентрации как sPD-1, так и sPD-L1 выявлены в плазме крови пациенток с наличием метастазов в большом сальнике (таблица).

При этом уровни sPD-1 и sPD-L1 не были связаны с гистологическим типом РЯ и степенью его дифференцировки.

Медианы sPD-1 в плазме крови больных РЯ с наличием и отсутствием асцита практически не различались (соответственно 50,3 и 50,1 пг/мл), а sPD-L1, напротив, показали статистически высоко значимые различия (71,9 и 23,7 пг/мл соответственно; $p < 0,0001$).

Показано, что уровни sPD-1 в плазме крови не отражали наличие опухолевых клеток в смывах из брюшной полости, тогда как концентрации sPD-L1 были статистически значимо выше у больных РЯ с выявленными опухолевыми клетками (82,0 пг/мл), чем у пациенток с отсутствием таковых (42,0 пг/мл, $p = 0,04$; Mann–Whitney test).

В отличие от sPD-1, концентрации sPD-L1 были связаны прямой корреляционной зависимостью с уровнями опухолевых маркеров СА-125 ($r_s = 0,34$; $p < 0,05$) и HE-4 ($r_s = 0,49$; $p < 0,05$) в плазме крови больных РЯ.

Многофакторный анализ выявил, что в наибольшей степени концентрация sPD-L1 в плазме крови больных РЯ связана с размером первичной

опухоли ($p = 0,01$), наличием асцита ($p = 0,012$) и отдаленных метастазов ($p = 0,042$), в меньшей степени – с выявлением опухолевых клеток в смывах из брюшной полости ($p = 0,42$) и наличием метастазов опухоли в большом сальнике ($p = 0,8$). Превышение медиан sPD-L1 в указанных группах составило 2,9; 2,7; 2,1; 2,0; 1,9 и 1,6 раза соответственно.

ВЫВОДЫ

1. Изолированные показатели sPD-1 и sPD-L1 в плазме крови не могут быть использованы в качестве диагностических маркеров РЯ.
2. Показатели sPD-1 и sPD-L1 тесно связаны с основными клиническими и морфологическими характеристиками РЯ: повышенные концентрации sPD-L1 в плазме крови больных РЯ статистически значимо отражают стадию заболевания, связаны с критериями Т и М, наличием метастазов в большом сальнике и опухолевых клеток в смывах из брюшной полости.
3. Репродуктивный статус, гинекологический анамнез, степень дифференцировки и гистологический вариант строения опухоли не связаны с концентрациями sPD-1 и sPD-L1 в плазме крови больных РЯ.
4. В отличие от sPD-1, концентрации sPD-L1 в плазме крови больных РЯ связаны прямой корреляционной зависимостью с уровнями опухолевых маркеров СА-125 и HE-4.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer*. 2015; 136(5):359–386.
2. Korkmaz T., Seber S., Basaran G. Review of the current role of targeted therapies as maintenance therapies in first and second line treatment of epithelial ovarian cancer; in the light of completed trials. *Crit. Rev. Oncol. Hematol*. 2016; 98:180–188.
3. Markman M., Liu P.Y., Wilczynski S., Monk B., Copeland L.J., Alvarez R.D., Jiang C., Alberts D.; Southwest Oncology Group; Gynecologic Oncology Group. Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a southwest oncology group and gynecologic oncology group trial. *J. Clin. Oncol*. 2003; 21(13):2460–2465.
4. Mandai M., Hamanishi J., Abiko K., Matsumura N., Baba T., Konishi I. Anti-PD-L1/PD-1 immune therapies in ovarian cancer: basic mechanism and future clinical application. *Int.*

- J. Clin. Oncol. 2016; 21(3):456–461.
5. Zhu X., Lang J. The significance and therapeutic potential of PD-1 and its ligands in ovarian cancer: A systematic review. *Gynecol. Oncol.* 2016; 142(1):184–189.
 6. Inayama Y., Hamanishi J., Matsumura N., Murakami R., Abiko K., Yamaguchi K., Baba T., Horie K., Konishi I., Mandai M. Antitumor effect of nivolumab on subsequent chemotherapy for platinum-resistant ovarian cancer. *Oncologist.* 2018; 23(11):1382–1384.
 7. Velcheti V., Schalper K.A., Carvajal D.E., Anagnostou V.K., Syrigos K.N., Sznol M., Herbst R.S., Gettinger S.N., Chen L., Rimm D.L. Programmed death ligand-1 expression in non-small cell lung cancer. *Lab. Invest.* 2014; 94(1):107–116.
 8. Hwang W.T., Adams S.F., Tahirovic E., Hagemann I.S., Coukos G. Prognostic significance of tumor-infiltrating T cells in ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol. Oncol.* 2012; 124(2):192–198.
 9. Hamanishi J., Mandai M., Konishi I. Immune checkpoint inhibition in ovarian cancer. *Int. Immunol.* 2016; 28(7):339–348.
 10. Zhu X., Lang J. Soluble PD-1 and PD-L1: predictive and prognostic significance in cancer. *Oncotarget.* 2017; 8(57):97671–97682.
 11. Chatterjee J., Dai W., Aziz N.H.A., Teo P.Y., Wahba J., Phelps D.L., Maine C.J., Whilding L.M., Dina R., Trevisan G., Flower K.J., George A.J.T., Ghaem-Maghani S. Clinical use of programmed cell death-1 and its ligand expression as discriminatory and predictive markers in ovarian cancer. *Clin. Cancer Res.* 2017; 23(13):3453–3460.
 12. Guo X., Wang J., Jin J., Chen H., Zhen Z., Jiang W., Lin T., Huang H., Xia Z., Sun X. High serum level of soluble programmed death ligand 1 is associated with a poor prognosis in Hodgkin lymphoma. *Transl. Oncol.* 2018; 11(3):779–785.
 13. Kim H.J., Park S., Kim K.J., Seong J. Clinical significance of soluble programmed cell death ligand-1 (sPD-L1) in hepatocellular carcinoma patients treated with radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 2018; 129(1):130–135.
 14. Theodoraki M.N., Yerneni S.S., Homann T.K., Gooding W.E., Whiteside T.L. Clinical sign - cance of PD-L1(+) exosomes in plasma of head and neck cancer patients. *Clin. Cancer Res.* 2018; 24(4):896–905.
 15. Ding Y., Sun C., Li J., Hu L., Li M., Liu J., Pu L., Xiong S. The prognostic significance of soluble programmed death ligand 1 expression in cancers: a systematic review and meta-analysis // *Scand. J. Immunol.* 2017; 86(5):361–367.
 16. We W., Xu B., Wang Y., Wu C., Jiang J., Wu C. Prognostic significance of circulating soluble programmed death ligand-1 in patients with solid tumors: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(3):9617.
 17. Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С., Морозов А.А., Горячева И.О., Филипенко М.Л., Алферов А.А., Бежанова С.Д., Баззаев В.В., Казанцева И.А. Растворимый лиганд рецептора контрольной точки иммунитета (sPD-L1) в сыворотке крови при почечно-клеточном раке. *Бюлл. exper. биол. мед.* 2018; 166(9):325–329. (Kushlinskii N.E., Gershtein E.S., Morozov A.A., Goryacheva I.O., Filipenko M.L., Alferov A.A., Bezhanova S.D., Bazaev V.V., Kazanceva I.A. Rastvorimyy ligand receptora kontrol'noy tochki immuniteta (sPD-L1) v syvorotke krovi pri pochechno-kletochnom rake. *Byull. eksper. biol. med.* 2018; 166(9):325–329. [In Russ.].)
 18. Zheng Z., Bu Z., Liu X., Zhang L., Li Z., Wu A., Wu X., Cheng X., Xing X., Du H., Wang X., Hu Y., Ji J. Level of circulating PD-L1 expression in patients with advanced gastric cancer and its clinical implications. *Chin. J. Cancer Res.* 2014; 26(1):104–111.
 19. Finkelmeier F., Canli O., Tal A., Pleli T., Trojan J., Schmidt M., Kronenberger B., Zeuzem S., Piiper A., Greten F.R., Waidmann O. High levels of the soluble programmed death-ligand (sPD-L1) identify hepatocellular carcinoma patients with a poor prognosis. *Eur. J. Cancer.* 2016; 59:152–159.
 20. Zhang J., Gao J., Li Y., Nie J., Dai L., Hu W., Chen X., Han J., Ma X., Tian G., Wu D., Shen L., Fang J. Circulating PD-L1 in NSCLC patients and the correlation between the level of PD-L1 expression and the clinical characteristics. *Thorac. Cancer.* 2015; 6(4):534–538.

Поступила 5 апреля 2020 г.

CONTENT OF CONTROL POINTS OF THE IMMUNITY SPD-1 AND SPD-L1 IN THE BLOOD PLASMA OF OVARIAN CANCER PATIENTS

© Authors, 2020

D.O. Utkin

Oncologist, Moscow City Oncological Hospital № 62 of the Department of Health of the City of Moscow (Istra)

E-mail: utkindo@yandex.ru

E.A. Korotkova

Ph.D. (Biol.), Senior Research Scientist,

N.N. Blokhin National Medical Research Center for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow)

N.A. Petrikova

Pathologist, Ryazan Regional Clinical Oncology Center (Ryazan)

V.D. Ermilova

Ph.D. (Med.), Leading Research Scientist,

Department of Pathological Anatomy of Human Tumors,

N.N. Blokhin National Medical Research Center for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow)

M.M. Khulamkhanova

Oncologist, N.N. Blokhin National Medical Research Center for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow)

D.N. Kushlinsky

Ph.D. (Med.), Senior Research Scientist,
A.F. Tsyb Medical Radiological Scientific Center – branch of the Federal State Budgetary Institution
National Medical Research Center for Radiology (Obninsk)

N.Yu. Sokolov

Ph.D. (Med.), N.N. Blokhin National Medical Research Center for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow)

K.I. Zhordania

Dr.Sc. (Med.), Professor, Department of Gynecology,
N.N. Blokhin National Medical Research Center for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow)

E.S. Gerstein

Dr.Sc. (Biol.), Professor, Leading Research Scientist,
N.N. Blokhin National Medical Research Center for Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow)

Relevance. In recent years, close attention has been paid to the study of the expression of the PD-1 / PD-L1 signaling pathway in malignant tumors, including ovarian cancer (OC). The low effectiveness of the treatment of OC can be associated with various factors, including the mechanisms of the tumor escaping from the immune response through the PD-1 / PD-L1 immunity checkpoint system. Relatively recently, studies have appeared on the study of soluble forms of PD-1 and its ligands (sPD-1, sPD-L1 / 2) in the blood of cancer patients. These data are beginning to be actively used in an oncology clinic in the treatment of melanoma, renal cell carcinoma, non-small cell lung cancer.

Purpose of the study. Analysis of the content of sPD-1 and sPD-L1 in the blood plasma of patients with OC, taking into account the main clinical and morphological characteristics of the disease.

Material and methods. We examined 93 patients with OC, 22 with benign ovarian neoplasms, 10 with borderline ovarian tumors, and 35 with healthy women in the control group. In all, an ovarian tumor was detected for the first time and confirmed by histological examination. The concentrations of sPD-L1 and sPD-1 were determined in the blood plasma of patients and healthy women before the start of specific treatment using standard reagent kits for direct enzyme immunoassay Human PD-L1 Platinum ELISA and Human PD-1 ELISA kit (Affymetrix, eBioscience, USA) in accordance with the manufacturer's instructions. The reliability of the differences was evaluated using nonparametric tests (Mann-Whitney U-test, Kolmogorov-Smirnov type test). For all statistical tests, p values <0.05 were considered statistically significant.

Results. Isolated indicators of sPD-1 and sPD-L1 in blood plasma cannot be used as diagnostic markers of OC. The sPD-1 and sPD-L1 indices are closely related to the main clinical and morphological characteristics of OC: elevated plasma concentrations of sPD-L1 in patients with OC show a statistically significant stage of the disease, are associated with criteria T and M, the presence of metastases in the greater omentum and tumor cells in swabs from the abdominal cavity. Moreover, the degree of differentiation and the histological variant of the tumor structure are not associated with the concentrations of sPD-1 and sPD-L1 in the blood plasma of patients with OC. Unlike sPD-1, sPD-L1 concentrations are directly correlated with the levels of tumor markers CA-125 and HE-4 in the blood plasma of patients with OC.

Conclusion. The data presented indicate a close relationship between the levels of sPD-1 and sPD-L1 in the blood plasma of patients with OC with adverse clinical and morphological factors of the disease. Further study of the soluble forms of sPD-1 and sPD-L1 of the PD-1 / PD-L1 signaling pathway in patients with ovarian cancer will reveal their potential role as biomarkers in assessing the prognosis of the disease.

Key words: ovarian cancer, biomarkers, sPD-1, sPD-L1, blood plasma.

For citation: Utkin D.O., Korotkova E.A., Petrikova N.A., Ermilova V.D., Khulamkhanova M.M., Kushlinsky D.N., Sokolov N.Yu., Zhordania K.I., Gerstein E.S. Content of control points of the immunity sPD-1 and sPD-L1 in the blood plasma of ovarian cancer patients. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2020;23(5):30–36. <https://doi.org/10.29296/25877313-2020-05-05>